

Online: <https://jurnal.fk.uisu.ac.id/index.php/ibnusina>

Ibnu Sina: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan-Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara

ISSN 1411-9986 (Print) | ISSN 2614-2996 (Online)



Tinjauan Pustaka

RESISTENSI ANTIBIOTIK DIPENGARUHI OLEH BIOFILM PADA PENGOBATAN OTITIS MEDIA AKUT: TINJAUAN NARATIF

BIOFILM-MEDIATED ANTIBIOTIC RESISTANCE IN ACUTE OTITIS MEDIA TREATMENT: A NARRATIVE REVIEW

Budi Hernawan^{a*}, Malihatun Nur Rohmah^b, Muna Laila Zava^b, Handika Muhammad Bimantoro^b, Annisa Khusnul Triyuniati^b, Yuke Masaro^b

^aDepartemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl. A. Yani, Mendungan, Pabelan, Kec. Kartasura, Kabupaten Sukoharjo, 57162, Indonesia

^bFakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl. A. Yani, Mendungan, Pabelan, Kec. Kartasura, Kabupaten Sukoharjo, 57162, Indonesia

Histori Artikel

Diterima:
23 Oktober 2025

Revisi:
2 Desember 2025

Terbit:
1 Januari 2026

Kata Kunci

otitis media akut,
biofilm, resistensi
antibiotik, terapi
inovatif, anak-anak

Keywords

acute otitis media,
biofilm, antibiotic
resistance,
innovative therapies,
children

*Korespondensi

Email:
bh235@ums.ac.id

ABSTRAK

Otitis media akut (OMA) adalah infeksi telinga yang umum terjadi pada anak-anak dengan gejala seperti rasa sakit, demam, dan gangguan pendengaran yang dapat mempengaruhi kualitas hidup. Meskipun antibiotik telah menjadi pilihan pengobatan utama selama ini, banyak kasus yang tidak sembuh sepenuhnya. Salah satu penyebab masalah ini adalah adanya biofilm, yaitu kumpulan bakteri yang terorganisir dalam lapisan pelindung membuatnya kebal terhadap antibiotik dan sistem kekebalan tubuh inang. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa biofilm berperan penting dalam kegagalan terapi dan kekambuhan OMA. Mekanisme yang terlibat meliputi penghalang penetrasi obat, keberadaan sel persisten, heterogenitas metabolik bakteri, dan transfer gen resistensi. Dampak klinis meliputi infeksi yang sering terjadi kembali, otitis media kronis, perforasi membran timpani, hingga gangguan perkembangan bicara dan kognitif pada anak-anak. Keterbatasan terapi antibiotik mendorong pengembangan pendekatan baru, seperti penggunaan agen antibiofilm non-antibiotik (misalnya N-asetilsistein), terapi faga, penghantaran obat menggunakan nanopartikel, serta pendekatan imunomodulasi. Selain itu, inovasi dalam diagnostik non-invasif dan terapi berbasis cahaya juga menunjukkan potensi yang menjanjikan. Dengan pemahaman yang lebih baik tentang peran biofilm, pengelolaan OMA perlu beralih dari sekadar mengandalkan antibiotik menjadi pendekatan multimodal yang lebih menyeluruh. Penerapan terapi inovatif diharapkan dapat mengurangi angka kekambuhan dan meningkatkan kualitas hidup anak-anak yang terdampak.

ABSTRACT

Acute otitis media (AOM) is a common childhood ear infection characterized by pain, fever, and hearing disturbances that significantly affect quality of life. Although antibiotics remain the mainstay of treatment, many cases fail to resolve completely. A major contributing factor is the presence of biofilms—structured bacterial communities encased in a protective matrix that confers resistance to antibiotics and host immune responses. Recent studies have highlighted the pivotal role of biofilms in treatment failure and recurrence of AOM. The underlying mechanisms include restricted drug penetration, persistence of dormant bacterial cells, metabolic heterogeneity, and horizontal gene transfer of resistance traits. Clinically, biofilm-associated AOM can lead to recurrent infections, chronic otitis media, tympanic membrane perforation, and delayed speech and cognitive development in children. Limitations of conventional antibiotic therapy have prompted exploration of novel strategies such as non-antibiotic antibiofilm agents (e.g., N-acetylcysteine), bacteriophage therapy, nanoparticle-based drug delivery, and immunomodulation. Advances in noninvasive diagnostics and light-based therapies also show promise. A better understanding of biofilm pathophysiology supports a multimodal approach to AOM management, integrating innovative therapies reduction to improve long-term outcomes in affected children.

DOI: <http://doi.org/10.30743/ibnusina.v25i1.1041>

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PENDAHULUAN

Radang telinga tengah atau otitis media akut (OMA) adalah salah satu penyakit yang paling sering menyerang anak-anak. Tidak jarang orang tua membawa anak mereka berobat karena keluhan nyeri telinga, demam, atau gangguan pendengaran yang disebabkan kondisi ini. Selama bertahun-tahun antibiotik menjadi andalan utama untuk mengatasi OMA. Namun, meski obat ini diberikan, banyak kasus yang tidak kunjung sembuh dengan baik atau justru kambuh berulang kali.¹

Salah satu penyebab mengapa pengobatan sering gagal adalah keberadaan biofilm. Biofilm sebagai pertahanan yang dibangun bakteri: mereka berkumpul dalam suatu komunitas, saling melindungi, dan menghasilkan lapisan pelindung yang membuat mereka jauh lebih kuat daripada ketika hidup bebas. Dalam kondisi ini, antibiotik maupun sistem kekebalan tubuh kita menjadi sulit untuk menembus dan membasmi bakteri sepenuhnya.² Akibatnya, infeksi telinga dapat menetap, kambuh kembali, bahkan menimbulkan komplikasi yang lebih serius.³

Melihat kenyataan tersebut, muncul pertanyaan penting “Bagaimana sebenarnya biofilm memengaruhi keberhasilan terapi antibiotik pada otitis media akut, dan apa langkah yang bisa dilakukan untuk mengatasi tantangan ini?”. Melalui tinjauan naratif ini, penulis berusaha menyajikan pemahaman yang lebih luas tentang peran biofilm dalam resistensi antibiotik, dampak klinis yang ditimbulkannya, sekaligus meninjau upaya baru yang sedang dikembangkan untuk menanggulangi masalah tersebut.⁴

Ulasan ini relevan bukan hanya bagi tenaga medis, tetapi juga bagi orang tua, masyarakat, dan pembuat kebijakan. Dengan memahami mekanisme biofilm dan resistensi antibiotik, kita dapat lebih bijak dalam menggunakan antibiotik, mencegah penggunaan yang tidak perlu, serta mendukung penelitian terapi baru. Harapannya, pemahaman ini akan membuka jalan menuju penanganan OMA yang lebih efektif sehingga kualitas hidup anak-anak yang terkena penyakit ini dapat lebih baik.⁵

METODE

Proses mencari literatur dilakukan bertahap pada tanggal 15 September 2025 dengan memakai beberapa basis data ilmiah yang kredibel, seperti PubMed, Scopus, ScienceDirect, Google Scholar, lens.org, dan Web of Science. Proses pencarian menggunakan kombinasi logika Boolean dengan kata kunci yang digunakan adalah: (*"acute otitis media"* OR OMA) AND (biofilm AND (*"antibiotic resistance"* AND (*children* AND *therapy*)). Pencarian dilakukan dalam periode tahun 2002 sampai 2024 untuk memastikan artikel yang dilihat mencerminkan perkembangan terbaru dalam penelitian tentang OMA, resistensi antibiotik, dan biofilm.

Dari hasil pencarian awal diperoleh 2.592 artikel, kemudian diseleksi dengan kriteria inklusi berupa terbit tahun 2002-2025, Bahasa Inggris, artikel penelitian klinis asli, studi kohort, uji klinis, artikel review, atau pedoman praktik klinis, dan tersisa 120 artikel. Selanjutnya dilakukan penyaringan lagi dengan kriteria eksklusi berupa artikel duplikasi,

publikasi opini/editorial/laporan kasus tanpa data ilmiah, tidak tersedia teks lengkap, dan tersisa 58 artikel. Berikutnya dilakukan telaah kelayakan dengan memeriksa kesesuaian terhadap topik OMA, biofilm, resistensi antibiotik dan tersisa 34 artikel. Terakhir dilakukan analisis dan sintesis dengan mengekstraksi data yang tidak menampilkan mekanisme biofilm, resistensi, konsekuensi klinis, terapi dan didapatkan 20 artikel untuk *review*.

Dari setiap artikel yang dipilih, informasi yang dikumpulkan meliputi: jenis penelitian, populasi yang diteliti, metode mendeteksi biofilm, temuan utama tentang resistensi antibiotik, serta implikasi dalam pengobatan.

Analisis dilakukan dengan cara naratif tematik, yaitu menghubungkan pola yang muncul dalam literatur, membandingkan kesamaan dan perbedaan hasil. Dengan cara ini, tinjauan tidak hanya menyajikan ringkasan, tetapi juga memberikan gambaran lengkap mengenai tantangan dan peluang dalam penanganan OMA yang disebabkan oleh biofilm.

HASIL

Biofilm dalam Patogenesis OMA

Biofilm telah diidentifikasi sebagai faktor kunci dalam patogenesis serta persistensi peradangan telinga tengah, termasuk OMA serta otitis media dengan efusi (OME). Komunitas bakteri ini menempel pada mukosa telinga tengah memberikan proteksi signifikan terhadap antibiotik dan respons imun inang yang berkontribusi pada kegagalan penyembuhan dan kekambuhan penyakit.^{1,2}

Bukti langsung mengenai kolonisasi biofilm pada mukosa telinga tengah pasien pediatrik dengan OMA dan OMEF telah berhasil didemonstrasikan, di mana 65% biopsi (11 dari 17 sampel) menunjukkan struktur biofilm yang mengandung patogen otitis media klasik.⁶ Penelitian menunjukkan bahwa pembentukan biofilm umum berlangsung pada mukosa telinga tengah penderita dengan otitis media kronis, terutama pada mereka yang mempunyai riwayat keluarnya cairan telinga.¹ Biofilm merupakan komunitas yang terorganisir dan kompleks di mana bakteri berinteraksi satu sama lain lewat mekanisme semacam *quorum sensing* yang memungkinkan mereka untuk berkoordinasi serta memperoleh keuntungan besar dalam hal kelangsungan hidup. Dalam struktur unik ini, bakteri dapat memfasilitasi difusi nutrisi, dan meningkatkan resistensi terhadap agen antimikroba serta mekanisme pertahanan inang.^{4,5}

Studi terbaru menunjukkan bahwa *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae* membentuk biofilm pada mukosa telinga tengah yang tidak hanya melindungi dari antibiotik, tetapi juga meningkatkan ekspresi gen virulensi yang memperparah peradangan.⁷ Biofilm polimikroba lebih tangguh dan persisten karena peningkatan resistensi obatnya dibandingkan dengan biofilm monospesies, sehingga lebih sulit untuk dieliminasi menggunakan terapi antimikroba standar.⁸

Penelitian menggunakan metode semacam *Direct Microscopy* (DM) serta *Transmission Electron Microscopy* (TEM) telah sukses mendeteksi keberadaan biofilm pada pasien dengan otitis media kronis.^{1,9}

Misalnya, sebuah studi mendeteksi biofilm pada semua pasien dengan riwayat keluarnya cairan telinga serta pada sebagian kecil pasien tanpa riwayat tersebut menunjukkan bahwa otitis media kronis merupakan penyakit yang berhubungan dengan biofilm.²

Hipotesis biofilm juga menjelaskan mengapa peradangan bakteri kronis seringkali tidak mudah untuk mendapatkan kultur positif serta mengapa pengobatan OME dengan obat antibakteri kerap kali gagal.^{3,10} Meskipun penelitian farmakokinetik menampilkan bahwa konsentrasi bakterisida obat mudah dicapai di telinga dan bakteri planktonik sensitif secara *in vitro* terhadap agen antibakteri, keberadaan biofilm mengubah dinamika ini secara drastis.⁵

Area telinga tengah yang berventilasi kurang baik ialah keadaan yang sangat baik untuk pembentukan biofilm bakteri pada mukosa. Intervensi semacam timpanostomi dengan drainase telinga sudah teruji efisien dalam penyembuhan OME.¹¹ Hal ini karena prosedur tersebut tidak hanya mengembalikan ventilasi telinga tengah, yang berpotensi mengubah fenotipe biofilm, namun juga secara mekanis mensterilkan eksudat dan mengurangi massa biofilm. Tidak hanya itu, restorasi ventilasi memfasilitasi rekonstruksi mekanisme pertahanan inang pada mukosa telinga tengah yang mengarah pada pembersihan biofilm dan remisi eksudat. Kehadiran spesies bakteri multipel, termasuk patogen yang terkait dengan OMA, baik secara intraseluler maupun dalam biofilm di mukosa telinga tengah, telah diamati pada anak-anak dengan OME dan OMA berulang.³

Biofilm dan bakteri intraseluler ditemukan pada tingkat yang serupa pada kedua keadaan tersebut, menunjukkan bahwa keberadaan otopatogen dalam biofilm atau secara intraseluler memainkan peran berarti dalam patogenesis OM serta dapat menjadi sumber infeksi kronis dan/ atau peradangan berulang.

Mekanisme Resistensi Antibiotik yang dimediasi Biofilm

Resistensi antibiotik yang dimediasi biofilm merupakan fenomena multifaktorial yang kompleks melibatkan berbagai mekanisme yang bekerja secara sinergis untuk melindungi bakteri dari efek antibiotik.^{4,5} Mekanisme ini dapat diklasifikasikan secara luas menjadi dua jenis yaitu toleransi dan resistensi. Toleransi mengacu pada kemampuan bakteri untuk dapat bertahan hidup dari paparan antibiotik tanpa adanya perubahan genetik, sedangkan resistensi melibatkan perubahan genetik yang diturunkan yang membuat bakteri kurang rentan terhadap antibiotik. Dalam konteks biofilm, kedua mekanisme ini seringkali tumpang tindih serta saling memperkuat.

Salah satu mekanisme pertahanan utama biofilm ialah matriks ekstraseluler (EPS) yang menyelimuti komunitas bakteri.¹² Matriks ini terdiri dari polisakarida, protein, lipid, serta DNA ekstraseluler berperan sebagai penghalang fisik yang membatasi penetrasi antibiotik ke dalam biofilm.⁴ Beberapa antibiotik terutama yang berukuran besar ataupun bermuatan dapat terikat atau dinonaktifkan oleh komponen matriks,

sehingga konsentrasinya di lapisan dalam biofilm menjadi subletal. Tidak hanya itu, gradien kimia yang tercipta di dalam biofilm, seperti pH, dan oksigen dapat mempengaruhi aktivitas antibiotik. EPS secara signifikan berkontribusi dalam perawatan kesehatan terkait infeksi atau *healthcare-associated infections* (HAIs) dan penyakit akibat mikroba lainnya.¹³

Faktor lain yang berkontribusi terhadap resistensi biofilm adalah heterogenitas fisiologis populasi bakteri di dalamnya. Bakteri di lapisan dalam biofilm seringkali mengalami keterbatasan nutrisi dan oksigen mengakibatkan pertumbuhan yang lambat ataupun bahkan dormansi.⁵ Karena banyak antibiotik, seperti beta- laktam menargetkan proses seluler yang aktif seperti sintesis dinding sel bakteri yang tumbuh lambat atau tidak aktif ini secara inheren kurang rentan terhadap efeknya.⁵

Di dalam biofilm, terdapat subpopulasi sel yang dikenal sebagai sel-sel persister.^{9,14} Sel- sel ini merupakan varian fenotipik yang berada dalam keadaan dorman dan sangat toleran terhadap antibiotik. Walaupun secara genetik identik dengan sel-sel lain dalam populasi, sel *persister* dapat bertahan dari paparan antibiotik dosis besar yang akan membunuh sel-sel yang aktif membelah. Setelah pengobatan antibiotik dihentikan, sel-sel persister ini dapat bangun dan memulai kembali infeksi yang menyebabkan kekambuhan.¹⁵

Tidak hanya mekanisme toleransi, biofilm juga memfasilitasi transfer gen horizontal (HGT) yang memungkinkan penyebaran gen resistensi antibiotik di antara

populasi bakteri.¹⁶ Kepadatan sel yang tinggi serta kedekatan fisik antar kuman di dalam biofilm menghasilkan lingkungan yang ideal untuk konjugasi, transformasi, serta transduksi, yang merupakan mekanisme utama HGT. Mekanisme yang terjadi adalah adanya mutasi genetik atau rekombinasi yang mengubah genom bakteri dan merupakan langkah awal dalam diverfisikasi genetik. Mekanisme ini membuatbakteri yang awalnya tidak berbahaya menjadi patogenutama pada manusia.¹⁷ Hal ini memungkinkan bakteri yang sebelumnya rentan untuk dengan cepat memperoleh gen resistensi dari tetangganya yang selanjutnya meningkatkan resistensi keseluruhan komunitas biofilm.

Konsekuensi Klinis dan Biofilm pada OMA

Keberadaan biofilm pada otitis media akut (OMA) serta otitis media dengan efusi (OME) memiliki konsekuensi klinis yang signifikan berkontribusi pada persistensi infeksi, kegagalan penyembuhan, dan komplikasi jangka panjang. Biofilm tidak hanya melindungi bakteri dari antibiotik, namun juga dari respons imun inang, menghasilkan lingkungan yang kondusif untuk infeksi kronis, dan kerusakan jaringan.^{18,19}

Salah satu konsekuensi paling umum dari biofilm pada OMA ialah infeksi yang berulang serta kronis. Bakteri yang tersembunyi dalam biofilm dapat bertahan hidup dari pengobatan antibiotik konvensional dan dapat menimbulkan kekambuhan infeksi setelah pengobatan dihentikan. Ini sering terlihat pada otitis media kronis supuratif (OMSK) dimana biofilm berperan penting dalam

mempertahankan keadaan inflamasi yang persisten, kerap kali menyebabkan perforasi membran timpani, gangguan pendengaran, serta otore(keluarnya cairan kuping) yang berulang ataupun persisten.^{18,19}

Gangguan pendengaran merupakan komplikasi serius lainnya yang terkait dengan biofilm pada OMA. Kedatangan efusi telinga tengah yang persisten merupakan akibat dari peradangan biofilm yang menyebabkan gangguan pendengaran konduktif. Pada anak-anak, gangguan pendengaran yang berkelanjutan dapat berakibat negatif pada perkembangan bicara, bahasa, serta kognitif.²⁰ Bahkan, biofilm pula telah dikaitkan dengan kasus tuli mendadak yang menampilkan potensi peran koloni biofilm tersembunyi dalam mempengaruhi fungsi pendengaran.²⁰

Biofilm juga dapat menimbulkan komplikasi yang lebih parah, walaupun tidak sering, semacam mastoiditis, abses intrakranial, dan trombosis sinus lateral.¹⁸ Proteksi yang diberikan oleh biofilm memungkinkan bakteri untuk menyebar melampaui telinga tengah untuk menimbulkan infeksi yang lebih invasif serta sulit diatasi. Tidak hanya itu, biofilm pada tabung timpanostomi merupakan penyebab umum otore pasca- timpanostomi yang merupakan komplikasi yang sering terjadi setelah pemasangan tabung ventilasi.¹¹

Secara keseluruhan, biofilm mengubah OMA dari peradangan akut yang relatif mudah diatasi menjadi kondisi yang lebih kompleks serta tidak mudah diatasi. Kemahiran biofilm untuk melindungi bakteri dari antibiotik dan respons imun inang menyebabkan infeksi yang persisten, kekambuhan, serta peningkatan risiko

komplikasi yang dapat berakibat signifikan pada kualitas hidup penderita, paling utama anak-anak.

Tantangan Terapi Antibiotik Konvensional

Pengobatan OMA yang dipengaruhi biofilm menggunakan antibiotik konvensional mengalami banyak rintangan yang substansial dan sering mengakibatkan kegagalan pengobatan dan kekambuhan infeksi.^{15,21} Kesulitan-kesulitan ini terutama diakibatkan oleh karakteristik/ sifat khusus biofilm yang menjadikannya sangat tahan terhadap antimikroba.

Salah satu tantangan utama adalah rendahnya penetrasi antibiotik ke dalam matriks biofilm. EPS yang padat dan rumit berfungsi sebagai penghalang fisik menghalangi antibiotik mencapai bakteri di lapisan dalam biofilm dengan konsentrasi yang memadai untuk membasmi mereka. Sebagian antibiotik dapat terikat atau dinonaktifkan oleh elemen matriks yang semakin menurunkan daya gunanya. Akibatnya, bakteri yang terdapat dalam biofilm sering kali hanya terpapar konsentrasi antibiotik yang subletal, tidak hanya gagal mengatasi infeksi, tetapi juga dapat meningkatkan pertumbuhan resistensi.

Di samping itu, variasi fisiologis bakteri dalam biofilm menjadi tantangan besar yang lain.^{9,14,15} Bakteri di lapisan dalam biofilm sering kali berada dalam kondisi pertumbuhan yang lambat atau tidak aktif (dorman) disebabkan oleh kurangnya nutrisi dan oksigen. Karena banyak antibiotik, seperti beta-laktam membidik proses seluler yang aktif dimana antibiotik ini membuat bakteri yang tidak aktif

metabolik secara inheren kurang sensitif terhadap efeknya. Kehadiran sel-sel *persister*, yaitu subpopulasi bakteri sangat toleran terhadap antibiotik turut memberikan kontribusi yang signifikan terhadap kegagalan pengobatan. Sel-sel tersebut bisa bertahan dari terapi antibiotik dan kemudian mengalami infeksi kembali setelah pengobatan dihentikan. Tantangan yang lain yaitu inaktivasi antibiotik oleh *beta-laktamase* dapat melindungi tidak hanya sel penghasil enzim tersebut, tetapi juga sel-sel lain di sekitarnya. Selain melindungi sel sensitif dari spesies yang sama, bakteri penghasil *beta-laktamase* dapat mengubah profil sensitivitas antimikroba seluruh komunitas polimikroba, memungkinkan spesies yang menginfeksi bersama untuk bertahan dari dosis antibiotik yang mematikan.²²

Transfer gen horizontal (HGT) yang disediakan oleh biofilm juga merupakan tantangan yang cukup serius. Kepadatan sel tinggi dalam biofilm menciptakan lingkungan yang sempurna untuk penyebaran gen resistensi antibiotik dalam populasi bakteri.¹⁶ Hal ini dapat mengakibatkan munculnya *strain* bakteri yang kebal terhadap berbagai macam antibiotik yang semakin menyulitkan opsi pengobatan.

Infeksi polimikroba yang umum terjadi pada otitis media juga meningkatkan kerumitan dalam pengobatan. Biofilm seringkali terdiri dari berbagai spesies bakteri yang dapat berinteraksi satu sama lain sinergi untuk meningkatkan ketahanan terhadap antibiotik dan perlindungan terhadap sistem imun tubuh inang. Penggunaan antibiotik dengan spektrum terbatas mungkin tidak bekerja pada semua patogen yang tersedia, sedangkan pemakaian

antibiotik spektrum luas dapat merusak mikrobiota normal dan mendorong pertumbuhan resistensi yang lebih lanjut.²¹

Sebagai dampak dari tantangan-tantangan ini, terapi antibiotik konvensional sering kali tidak cukup untuk mengatasi biofilm di OMA. Akibatnya, tingkat kegagalan pengobatan menjadi tinggi, kembalinya infeksi, serta perkembangan dari otitis media kronis. Karena itu, terdapat kebutuhan yang mendesak untuk merancang strategi pengobatan baru yang mampu menghadapi berbagai tantangan yang disebabkan oleh biofilm.

Strategi Terapi Baru dan Pendekatan Masa Depan

Dengan mempertimbangkan keterbatasan serta tantangan yang dihadirkan oleh biofilm terhadap pengobatan antibiotik konvensional dalam mengatasi otitis media akut (OMA), pentingnya pengembangan strategi terapi baru menjadi sangat vital. Pendekatan masa depan berfokus pada penargetan biofilm secara langsung, baik dengan mencegah pembentukannya, merusak strukturnya, atau meningkatkan kegunaan antibiotik terhadapnya.

Salah satu bidang studi yang menjanjikan adalah pemanfaatan senyawa antibiofilm yang bukan antibiotik (non-antibiotik). Zat-zat ini berfungsi melalui berbagai cara, seperti mencegah perlekatan bakteri ke permukaan, mengganggu komunikasi *quorum sensing* antar bakteri, atau mendispersikan matriks EPS.

Contoh bahan yang sedang diteliti mencakup *N-asetilsistein* (NAC), prebiotik, nanopartikel, dan MESNA yang telah

menunjukkan dampak signifikan terhadap biofilm dan dianggap aman.^{10,23} Pendekatan ini bertujuan untuk mengurangi kekuatan biofilm sehingga bakteri menjadi lebih mudah diserang oleh antibiotik atau respons imun inang. Dari beberapa penelitian didapatkan bahwa anak-anak yang didiagnosis OMA dan diobati dengan amoxicillin mengalami kegagalan pengobatan yang jarang terjadi dan tidak berbeda berdasarkan patogen ataupun produksi *beta-laktamase*.²⁴

Biofilm merupakan agregasi mikroorganisme kompleks yang dilindungi oleh matriks ekstraseluler yang dinamis dan lengket, terdiri dari polisakarida, protein, dan asam nukleat. Penyakit infeksi sering kali disebabkan oleh bakteri yang berkembang dalam biofilm yang dimediasi oleh *quorum sensing* (QS). Mekanisme ini memungkinkan bakteri berkomunikasi dan mengkoordinasi virulensi serta pembentukan biofilm, yang berkontribusi signifikan terhadap resistensi antibiotik. *Inhibitor quorum sensing* (QSI), baik yang berasal dari senyawa sintetik maupun alami, telah terbukti mampu menghambat pembentukan biofilm dengan menargetkan molekul sinyal, reseptor, atau kaskade pensinyalan QS, sehingga menawarkan pendekatan terapi yang menjanjikan untuk mengatasi resistensi antimikroba tanpa tekanan selektif yang tinggi seperti penggunaan antibiotik konvensional.²⁵ Terapi yang menggunakan faga (bakteriofag) juga menyediakan pilihan menarik lainnya. Bakteriofag merupakan virus yang secara khusus menginfeksi dan melisis bakteri. Keunggulan terapi faga terletak pada tingkat

spesifisitasnya terhadap bakteri sasaran, kapasitas untuk menembus biofilm, dan potensi untuk mengatasi resistensi antibiotik.²⁶ Penelitian sedang dilakukan untuk menemukan faga yang ampuh melawan patogen OMA yang membentuk biofilm dan untuk merancang formulasi yang tepat untuk penggunaan di telinga bagian tengah.²³

Fokus juga tertuju pada pengembangan sistem inovatif untuk penghantaran obat. Ini mencakup formulasi antibiotik yang disesuaikan untuk pelepasan berkelanjutan di rongga telinga tengah atau pemakaian nanopartikel yang mampu menembus biofilm dan mengantarkan agen antimikroba secara langsung ke bakteri yang terjebak di dalamnya. Pendekatan ini ditujukan untuk memperoleh konsentrasi antibiotik yang lebih kuat dan lebih awet di area infeksi, sehingga mampu mengatasi perlindungan yang disediakan oleh biofilm.

Strategi yang memfokuskan pada stimulasi respons imun inang juga sedang diteliti. Ini mencakup pemakaian imunomodulator atau vaksin yang ditujukan untuk memperkuat kapasitas sistem ketahanan tubuh untuk menghilangkan biofilm atau menghindari pembentukannya. Vaksin yang menargetkan komponen biofilm atau unsur virulensi yang berkaitan dengan pembentukan biofilm dapat berfungsi sebagai alat pencegah yang efisien untuk OMA yang dimediasi oleh biofilm.

Terapi fisik seperti terapi lampu LED merah dan inframerah dekat juga memperlihatkan kemungkinan dalam mencegah terbentuknya biofilm dan

mengurangi inflamasi pada OMA. Terapi ini bisa berfungsi dengan mengintervensi metabolisme bakteri atau mengubah respons inflamasi inang.

Secara umum, masa depan terapi OMA yang dipengaruhi biofilm kemungkinan akan melibatkan pendekatan multimodal yang mengintegrasikan agen antibiofilm inovatif, sistem penghantaran obat modern, terapi berbasis faga dan pendekatan imunomodulasi. Studi tambahan diperlukan untuk mengaplikasikan hasil-hasil ini ke dalam

praktik klinis dan untuk merancang terapi yang efektif dan aman untuk pasien. Terapi baru bertujuan untuk meningkatkan peran mikroorganisme komensal dalam melawan kolonisasi spesies patogen. Probiotik topikal, molekul penghambat *quorum sensing*, bakteriofag, nanopartikel, dan imunoterapi pasif atau aktif merupakan pendekatan yang menjanjikan untuk menghancurkan biofilm yang sudah ada atau mencegah pembentukannya.²⁷

Tabel 1. Perbandingan Artikel

Aspek	Temuan utama	Implikasi klinis / riset	Referensi
Deteksi biofilm	Biofilm ditemukan pada telinga tengah anak dengan ome menggunakan teknik kultur dan mikroskopi.	Membuktikan keterlibatan biofilm pada ome / oma serta perlunya metode deteksi yang lebih sensitif.	Niedzielski <i>et al.</i> , 2021 ¹⁴
Dampak klinis biofilm	Biofilm berkontribusi pada oma kompleks, termasuk infeksi kronis dan rekuren.	Menjadi penjelasan kegagalan terapi antibiotik dan dasar strategi manajemen baru.	Ioannidis <i>et al.</i> , 2023 ¹¹
Terapi topikal	Kegagalan terapi topikal pada otitis supuratif kronis disebabkan oleh sel persisten dalam biofilm.	Terapi antibiotik lokal perlu dikombinasikan dengan strategi antibiofilm untuk hasil lebih baik.	Santa maria <i>et al.</i> , 2021 ¹⁸
Pendekatan antibiofilm	Ulasan sistematis menilai senyawa baru yang dapat menghambat biofilm pada oma.	Menunjukkan arah baru pengembangan terapi alternatif terhadap biofilm.	Jotic <i>et al.</i> , 2024 ¹⁴
Terapi fisik (led)	Terapi cahaya merah & inframerah menghambat pembentukan biofilm mrsa pada model otitis media.	Alternatif non-farmakologis yang menjanjikan, namun masih perlu uji klinis.	Ko <i>et al.</i> , 2025 ¹⁹
Strategi farmakologi	Beberapa obat dan pendekatan farmakologis dinilai potensial untuk menargetkan biofilm pada infeksi tht.	Membuka peluang pengembangan terapi kombinasi untuk melawan resistensi.	Empitu <i>et al.</i> , 2025 ³
Diagnostik inovaif	Oct dan spektroskopi raman dapat membedakan bakteri penyebab oma dan bofilm.	Berpotensi menjadi metode deteksi non-invasif di masa depan.	Locke & daines, 2022 ²⁰
Patogenesis biofilm	Biofilm terbentuk di mukosa telinga tengah, melindungi bakteri dari antibiotik & sistem imun >berkontribusi pada kegagalan terapi & kekambuhan	Pentingnya deteksi dini biofilm pada oma untuk mencegah progresi ke bentuk kronis. Perlu riset diagnostik non-invasif.	Niedzielski <i>et al.</i> , 2021 ¹⁴

Mekanisme resistensi	<ul style="list-style-type: none"> • Matriks EPS menghalangi penetrasi antibiotik • Sel persister toleran & memicu kekambuhan • Transfer gen horizontal mempercepat penyebaran resistensi 	Penelitian tentang inhibitor EPS & terapi yang menargetkan sel persister masih diperlukan. Perlu riset strategi mencegah transfer gen resistensi.	Hall & mah, 2017 ⁵
Konsekuensi klinis	<ul style="list-style-type: none"> • Infeksi berulang & kronis • Gangguan pendengaran konduktif > menghambat perkembangan bicara / kognitif anak • Komplikasi jarang: mastoiditis, abses intrakranial, otonore pasca-timpanostomi 	Dokter perlu mempertimbangkan biofil bila terapi antibiotik gagal. Riset dibutuhkan untuk hubungan jangka panjang biofilm dengan gangguan pendengaran.	Ionannidis <i>et al</i> , 2023 ¹¹ Niedzielski <i>et al</i> , 2021 ¹⁴
Tantangan terapi konvensional	<ul style="list-style-type: none"> • Penetrasi antibiotik terbatas • Bakteri dorman dalam biofilm tidak sensitif terhadap obat • Infeksi polimikroba menyulitkan terapi 	Perlu evaluasi ulang pedoman terapi om. Riset farmakokinetik & model in vivo manusia masih terbatas.	Santa maria <i>et al</i> , 2021 ¹⁸
Penyebab kegagalan terapi antibiotik	EPS menghalangi penetrasi obat, bakteri dorman tidak responsif terhadap antibiotik.	Terapi amoksisilin standar sering tidak eradikatif → infeksi berulang.	Hall & Mah, 2017; Niedzielski <i>et al</i> , 2021
Kambuh berulang (recurrent AOM)	Sel persister bertahan setelah antibiotik dihentikan.	Anak mengalami ≥3 episode OMA/6 bulan.	Ioannidis <i>et al</i> , 2023
Menyebabkan OME (otitis media dengan efusi)	Biofilm memicu inflamasi kronis, mempertahankan efusi di telinga tengah.	Gangguan pendengaran konduktif menetap.	Niedzielski <i>et al</i> , 2021
Meningkatkan risiko komplikasi	Biofilm dapat menjadi reservoir bakteri → risiko perluasan infeksi.	Mastoiditis, otonore pasca-timpanostomi.	Santa Maria <i>et al</i> , 2021
Mendorong resistensi antibiotik populasi	HGT dalam biofilm mempercepat penyebaran gen resistensi antimikroba.	Resistensi meningkat pada <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> .	Michaelis & Grohmann, 2023
Membutuhkan terapi baru	Biofilm resisten terhadap terapi konvensional.	Dibutuhkan antibiofilm agent, nanopartikel, terapi faga, vaksin.	Jotic <i>et al</i> , 2024; Empitu <i>et al</i> , 2025

DISKUSI

Perkiraan kejadian otitis media (OM) global mencapai 709 juta kasus per tahun, dengan lebih dari separuhnya terjadi pada anak usia di bawah lima tahun. Dari seluruh bentuk OM, kondisi yang paling awal dan paling sering muncul adalah Otitis Media Akut (OMA). OMA merupakan peradangan akut pada telinga tengah yang ditandai dengan onset cepat berupa otalgia,

demam, dan tanda inflamasi pada membran timpani. OMA terjadi ketika infeksi dari saluran napas atas menjalar ke telinga tengah melalui tuba eustachius, memicu penumpukan cairan dan kolonisasi bakteri patogen seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, dan *Moraxella catarrhalis*. Episode OMA dapat muncul berulang. Pada sebagian anak, OMA berkembang menjadi OMA rekuren

(rAOM), yaitu tiga atau lebih episode dalam enam bulan atau empat episode dalam satu tahun. OMA yang berulang sering dikaitkan dengan keberadaan biofilm bakteri di mukosa telinga tengah. Biofilm ini memungkinkan bakteri bertahan dalam keadaan terlindungi dari respons imun dan antibiotik, sehingga memicu kekambuhan lebih sering serta mempersulit eradikasi infeksi. Temuan biofilm pada pasien rAOM menunjukkan bahwa struktur mikroba tersebut berperan besar dalam resistensi antibiotik dan kekambuhan penyakit. Tantangan utama saat ini adalah tidak adanya terapi yang benar-benar efektif untuk menghancurkan biofilm, sehingga penanganan OMA terutama berfokus pada kontrol infeksi akut dan pencegahan kekambuhan. Kondisi ini sejalan dengan temuan pada berbagai infeksi kronis lain, seperti pada saluran napas, sinus, maupun infeksi saluran kemih, sehingga menunjukkan pola yang konsisten.²⁸

Konsekuensi klinis dari biofilm pada OMA sangat signifikan. Infeksi yang berulang atau tidak sembuh tuntas dapat menyebabkan efusi telinga tengah menetap, perforasi membran timpani, hingga kehilangan pendengaran konduktif yang berdampak pada perkembangan bahasa, kognitif, serta prestasi akademik anak.^{18,20} Walaupun komplikasi intrakranial relatif jarang, risikonya tetap ada terutama bila infeksi dibiarkan berulang dalam jangka waktu lama.¹⁸ Dengan demikian, keberadaan biofilm menjelaskan mengapa sebagian pasien meskipun telah mendapatkan pengobatan antibiotik standar tetap mengalami kekambuhan atau perjalanan penyakit yang kronis.^{19,20}

Namun, tantangan terbesar dalam praktik klinis adalah keterbatasan metode deteksi biofilm. Kultur cairan telinga seringkali memberikan hasil negatif palsu, sementara teknik canggih seperti fluorescent in situ hybridization (FISH) atau mikroskopi elektron masih terbatas pada penelitian.^{2,3} Di tingkat layanan kesehatan sehari-hari, penggunaan metode ini sulit diterapkan karena keterbatasan biaya, waktu, dan sumber daya. Oleh sebab itu, diperlukan pengembangan teknologi diagnostik yang lebih praktis dan non-invasif, yang memungkinkan klinisi mengenali adanya biofilm sejak awal.²⁰

Keterbatasan terapi antibiotik dalam menghadapi biofilm menegaskan kebutuhan akan strategi alternatif. Beberapa pendekatan baru yang sedang diteliti antara lain adalah penggunaan senyawa antibiofilm yang bekerja dengan cara merusak matriks biofilm atau menghambat komunikasi antar bakteri quorum sensing inhibitors,¹⁰ terapi faga yang lebih spesifik menargetkan bakteri tertentu,²³ serta teknologi penghantaran obat berbasis nanopartikel yang mampu menembus lapisan biofilm dengan lebih efektif.^{23,29} Selain itu, intervensi berbasis imunomodulator juga mulai dikembangkan, dengan tujuan memperkuat respons imun inang dalam melawan infeksi persisten.²⁹ Tidak hanya itu, metode fisik seperti penggunaan cahaya merah atau infra merah dengan intensitas tertentu juga dilaporkan memiliki potensi menghambat pembentukan biofilm,¹⁹ meskipun masih membutuhkan validasi lebih lanjut.

Kendati prospektif, pendekatan-pendekatan ini masih menghadapi berbagai

keterbatasan. Sebagian besar penelitian masih berbasis model *in vitro* atau hewan percobaan yang tidak sepenuhnya merepresentasikan kompleksitas telinga tengah manusia.^{11,15} Variasi anatomi dan fisiologi pada manusia membuat hasil penelitian laboratorium sulit langsung diterjemahkan ke praktik klinis. Oleh karena itu, dibutuhkan uji klinis terkontrol berskala besar yang mengevaluasi keamanan, efektivitas, serta dampak jangka panjang dari strategi antibiofilm tersebut.^{10,30}

Dari segi praktik klinis, penatalaksanaan OMA berulang memerlukan pendekatan yang menyeluruh, tidak hanya mengandalkan terapi antibiotik. Paparan asap rokok, penggunaan dot, posisi menyusu, hingga kebersihan lingkungan memiliki peranan penting dan perlu dimodifikasi.²⁸ Vaksin pneumokokus konjugat (PCV) terbukti memberikan dampak besar dalam menurunkan angka kejadian OMA maupun komplikasi akibat infeksi pneumokokus.²⁸ Intervensi bedah seperti pemasangan grommet juga menjadi pilihan pada kasus yang gagal dengan terapi medis, khususnya bila terdapat efusi telinga tengah menetap.¹¹ Namun, intervensi bedah tetap memiliki risiko sehingga perlu seleksi pasien yang tepat.

Keterbatasan penelitian juga menjadi catatan penting. Sebagian besar bukti masih terbatas pada studi observasional dengan jumlah sampel kecil. Selain itu, variasi definisi klinis AOM berulang, perbedaan metode deteksi biofilm, serta keterbatasan lama tindak lanjut penelitian menjadikan hasil studi sulit untuk digeneralisasikan.^{18,21} Hal ini menunjukkan perlunya penelitian longitudinal dengan

metodologi yang lebih beragam untuk menghasilkan bukti yang kuat.³⁰

Secara keseluruhan, tinjauan ini memperkuat pemahaman bahwa biofilm memiliki peran sentral dalam OMA berulang dan kegagalan terapi antibiotik.^{2,3} Implikasi klinisnya cukup luas, mulai dari dampak terhadap kualitas hidup anak hingga risiko resistensi antibiotik secara populasi.^{16,19} Upaya pengembangan strategi diagnostik dan terapeutik yang menargetkan biofilm, ditambah dengan intervensi preventif dan modifikasi faktor risiko, diharapkan dapat memberikan solusi komprehensif dalam mengurangi beban penyakit OMA di masa mendatang.^{10,28} Dengan kolaborasi antara peneliti dasar, klinisi, dan pengambil kebijakan, transformasi dari temuan laboratorium menuju praktik klinis yang lebih efektif bukanlah hal yang mustahil.^{10,30}

Dari literatur yang ditinjau, tampak jelas jika biofilm berfungsi berguna dalam resistensi antibiotik pada otitis media akut (OMA). Kehadiran biofilm menciptakan bakteri jauh lebih tidak mudah dibasmi, tetapi juga meningkatkan risiko kekambuhan, komplikasi, serta dampak jangka panjang berupa gangguan pendengaran dan hambatan perkembangan anak. Sebab mereka sanggup bersembunyi dari efek antibiotik sekaligus menghindari serangan sistem imun. Inilah salah satu sebab mengapa pada sebagian anak, peradangan telinga tetap kambuh walaupun telah diberi antibiotik sesuai ketentuan. Penemuan ini memberi pesan bernilai guna penerapan klinis: kegagalan pengobatan tidak senantiasa berarti salah memilih obat, namun dapat jadi sebab proteksi biofilm. Itu sebabnya pendekatan baru yang secara khusus

menargetkan biofilm perlu dipertimbangkan—mulai dari agen antibiofilm, pengobatan berbasis nanopartikel. Dari sisi kebijakan, penemuan ini mendorong perlunya pedoman pengobatan yang lebih modern, yang tidak hanya menekankan antibiotik, namun juga strategi gabungan untuk menghindari serta menanggulangi biofilm.

Temuan dalam tinjauan ini sejalan dengan riset sebelumnya yang menyebutkan bahwa peran biofilm besar dalam infeksi kronis seperti sinusitis, infeksi saluran kemih, ataupun bronkiektasis. Persamaan utamanya adalah kemampuan biofilm dalam melindungi bakteri dari pengobatan konvensional dan membentuk komunitas persisten cells. Namun pada otitis media akut, untuk implikasi lebih kritis dikarenakan mayoritas penderita adalah pada anak-anak, dimana dampak jangka panjang terhadap pendengaran dan perkembangan lebih signifikan dibandingkan dengan penyakit infeksi kronis lain. Kesamaan ini menguatkan asumsi jika biofilm bukan aspek tambahan, melainkan inti dari permasalahan resistensi antibiotik. Walaupun begitu, terdapat sebagian perbedaan pendapat di antara penelitian. Sebagian penelitian beranggapan jika biofilm lebih berperan pada otitis media kronis, sementara yang lain menegaskan biofilm dapat timbul semenjak fase dini OMA serta sebagai pemicu utama kegagalan pengobatan dini. Perbandingan ini menunjukkan jika masih terdapat ruang penelitian untuk memahami kapan tepatnya biofilm terbentuk. Tidak hanya itu, riset-riset lama lebih banyak menekankan pada strategi menaikkan dosis antibiotik ataupun mengkombinasikannya. Sementara itu, tinjauan ini lebih menyoroti pendekatan baru yang

nonantibiotik seperti agen antibiofilm, pengobatan sinar, hingga imunomodulator. Perihal ini menunjukkan terdapatnya perpindahan cara pandang, dari sekadar “menyerang bakteri dengan obat lebih kuat” menuju “memecahkan biofilm sebagai pertahanan benteng yang melindungi bakteri”.

Tinjauan ini tentu mempunyai keterbatasan. Sebagian besar bukti masih bersumber dari riset laboratorium serta model hewan, yang belum tentu sama persis dengan keadaan manusia. Tidak hanya itu, metode mengetahui biofilm yang terdapat saat ini masih invasif, sehingga belum dapat digunakan dalam penerapan klinik sehari-hari. Perihal ini membuat kita belum benar-benar tahu seberapa sering biofilm berperan pada pasien di dunia nyata. Guna menutup celah tersebut, riset ke depan perlu difokuskan pada beberapa perihal, seperti meningkatkan perlengkapan diagnostik noninvasif guna mengetahui biofilm secara langsung di telinga pasien. Melaksanakan riset klinis jangka panjang buat memandang ikatan biofilm dengan ekspresi OMA, mulai dari fase kronis sampai kronis. Menerapkan uji klinis pengobatan inovatif, seperti antibiofilm agent, terapi faga, nanopartikel, ataupun vaksin pada manusia, agar hasil riset laboratorium dapat dipakai dalam pengobatan nyata. Mendorong kerja sama multidisiplin antara dokter THT, mikrobiolog, farmakolog, serta pakar biomedis untuk menghasilkan penyelesaian yang lebih komprehensif. Dengan langkah tersebut, penjelasan tentang biofilm tidak hanya menyudahi pada teori, namun pula dapat diterapkan dalam penanganan sehari-hari. Harapannya, angka kekambuhan serta

komplikasi dapat ditekan, serta anak-anak yang menderita OMA dapat memperoleh mutu hidup yang lebih baik.

KESIMPULAN

Tinjauan ini menunjukkan bahwa biofilm merupakan determinan utama kegagalan terapi antibiotik pada otitis media akut (OMA) melalui mekanisme perlindungan fisik, heterogenitas metabolik, persistensi sel dorman, serta percepatan penyebaran gen resistensi antimikroba. Temuan tersebut menegaskan bahwa keberadaan biofilm berkontribusi langsung terhadap infeksi persisten, kekambuhan, gangguan pendengaran, dan komplikasi jangka panjang pada anak, sehingga penatalaksanaan OMA tidak dapat hanya mengandalkan antibiotik konvensional. Implikasi klinisnya adalah perlunya pendekatan terapi multimodal yang mengintegrasikan agen antibiofilm, terapi faga, penghantaran obat berbasis nanopartikel, dan strategi imunomodulasi, disertai pencegahan dan edukasi penggunaan antibiotik yang lebih rasional. Untuk menjembatani celah pengetahuan saat ini, penelitian selanjutnya perlu berfokus pada pengembangan metode diagnostik biofilm yang non-invasif, uji klinis berskala besar mengenai terapi inovatif yang menargetkan biofilm, serta pemahaman longitudinal tentang dinamika pembentukan biofilm pada OMA sejak fase awal. Pendekatan ilmiah dan klinis yang terpadu diharapkan mampu menurunkan angka kekambuhan, meminimalkan resistensi antibiotik, serta meningkatkan kualitas hidup anak yang terdampak.

DAFTAR REFERENSI

1. Akyıldız İ, Take G, Uygur K, Kızıllı Y, Aydil U. Bacterial Biofilm Formation in the Middle-Ear Mucosa of Chronic Otitis Media Patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65(S3):557-561. doi:10.1007/s12070-012-0513-x
2. Abu Bakar M, McKimm J, Haque M. Otitis media and biofilm: An overview. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis.* 2018;8(3):70. doi:10.4103/ijnpnd.ijnpnd_28_18
3. Daniel M, Chessman R, Al-Zahid S, et al. Biofilm Eradication With Biodegradable Modified-Release Antibiotic Pellets: A Potential Treatment for Glue Ear. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2012;138(10):942. doi:10.1001/archotol.2013.238
4. Empitu M, Kadariswantiningsih I, Shakri N. Pharmacological strategies for targeting biofilms in otorhinolaryngologic infections and overcoming antimicrobial resistance (Review). *Biomed Rep.* 2025;22(6):1-13. doi:10.3892/br.2025.1973
5. Gebreyohannes G, Nyerere A, Bii C, Sbhatu DB. Challenges of intervention, treatment, and antibiotic resistance of biofilm-forming microorganisms. *Heliyon.* 2019;5(8):e02192. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e02192
6. Thornton RB, Rigby PJ, Wiertsema SP, et al. Multi-species bacterial biofilm and intracellular infection in otitis media. *BMC Pediatr.* 2011;11(1):94. doi:10.1186/1471-2431-11-94
7. Mueller SK. The Role of Exosomes in the Pathophysiology of Chronic Rhinosinusitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;11:812920. doi:10.3389/fcimb.2021.812920
8. Nithyanand P, Boya BR, Lee J, Lee J. Polymicrobial Biofilms: Interkingdom Interactions, Resistance and Therapeutic Strategies. *Microb Biotechnol.* 2025;18(8):e70218. doi:10.1111/1751-7915.70218
9. Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic

- bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41(3):276-301.
doi:10.1093/femsre/fux010
10. Sharma S, Mohler J, Mahajan SD, Schwartz SA, Bruggemann L, Aalinkel R. Microbial Biofilm: A Review on Formation, Infection, Antibiotic Resistance, Control Measures, and Innovative Treatment. *Microorganisms.* 2023;11(6):1614.
doi:10.3390/microorganisms11061614
11. Li H, Staxäng K, Ladak HM, Agrawal S, Rask-Andersen H. Middle ear biofilm and sudden deafness - a light and transmission electron microscopy study. *Front Neurol.* 2024;15:1495893.
doi:10.3389/fneur.2024.1495893
12. Shree P, Singh CK, Sodhi KK, Surya JN, Singh DK. Biofilms: Understanding the structure and contribution towards bacterial resistance in antibiotics. *Med Microecol.* 2023;16:100084.
doi:10.1016/j.medmic.2023.100084
13. Almatroudi A. Biofilm Resilience: Molecular Mechanisms Driving Antibiotic Resistance in Clinical Contexts. *Biology.* 2025;14(2):165.
doi:10.3390/biology14020165
14. Habashi N, Marom T, Steinberg D, Zacks B, Tamir SO. Biofilm distribution on tympanostomy tubes: An ex vivo descriptive study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;138:110350.
doi:10.1016/j.ijporl.2020.110350
15. Prasad SV, Pikel E, Depciuch J, et al. Targeting Bacteria Causing Otitis Media Using Nanosystems Containing Nonspherical Gold Nanoparticles and Ceragenins. *Nanomed.* 2021;16(30):2657-2678.
doi:10.2217/nnm-2021-0370
16. Ioannidis A, Chatzipanagiotou S, Vassilaki N, et al. Biofilm-Forming Bacteria Implicated in Complex Otitis Media in Children in the Post-Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7) Era. *Microorganisms.* 2023;11(3):545.
doi:10.3390/microorganisms11030545
17. Michaelis C, Grohmann E. Horizontal Gene Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Biofilms. *Antibiotics.* 2023;12(2):328.
doi:10.3390/antibiotics12020328
18. Jotic A, Savic Vujovic K, Cirkovic A, et al. Antibiofilm Effects of Novel Compounds in Otitis Media Treatment: Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(23):12841.
doi:10.3390/ijms252312841
19. Ko YS, Gi EJ, Lee S, Kim HC, Cho HH. Dual red and near-infrared LED therapy inhibits MRSA biofilm in otitis media. *Biofilm.* 2025;10:100314.
doi:10.1016/j.bioflm.2025.100314
20. Lewis K. Persister cells. *Annu Rev Microbiol.* 2010;64:357-372.
doi:10.1146/annurev.micro.112408.134306
21. Niedzielski A, Chmielik LP, Stankiewicz T. The Formation of Biofilm and Bacteriology in Otitis Media with Effusion in Children: A Prospective Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(7):3555.
doi:10.3390/ijerph18073555
22. Orazi G, O'Toole GA. "It Takes a Village": Mechanisms Underlying Antimicrobial Recalcitrance of Polymicrobial Biofilms. Margolin W, ed. *J Bacteriol.* 2019;202(1).
doi:10.1128/JB.00530-19
23. Uruén C, Chopo-Escuin G, Tommassen J, Mainar-Jaime RC, Arenas J. Biofilms as Promoters of Bacterial Antibiotic Resistance and Tolerance. *Antibiotics.* 2020;10(1):3.
doi:10.3390/antibiotics10010003
24. Frost HM, Keith A, Fletcher DR, et al. Clinical Outcomes Associated with Amoxicillin Treatment for Acute Otitis Media in Children. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2024;13(3):203-210.
doi:10.1093/jpids/piae010
25. Vashistha A, Sharma N, Nanaji Y, et al. Quorum sensing inhibitors as Therapeutics: Bacterial biofilm inhibition. *Bioorganic Chem.* 2023;136:106551.
doi:10.1016/j.bioorg.2023.106551
26. Roy R, Tiwari M, Donelli G, Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents

- and their mechanisms of action.
Virulence. 2018;9(1):522-554.
doi:10.1080/21505594.2017.1313372
27. Cavallo I, Sivori F, Mastrofrancesco A, et al. Bacterial Biofilm in Chronic Wounds and Possible Therapeutic Approaches. *Biology*. 2024;13(2):109. doi:10.3390/biology13020109
28. Wood TK, Knabel SJ, Kwan BW. Bacterial Persister Cell Formation and Dormancy. *Appl Environ Microbiol*. 2013;79(23):7116-7121. doi:10.1128/AEM.02636-13
29. Olsen I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2015;34(5):877-886. doi:10.1007/s10096-015-2323-z
30. Santa Maria PL, Kaufman AC, Bacacao B, et al. Topical Therapy Failure in Chronic Suppurative Otitis Media is Due to Persister Cells in Biofilms. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 2021;42(9):e1263-e1272. doi:10.1097/MAO.0000000000003222